

Aleksandra Łacko<sup>1</sup>, Krzysztof Krzemieniecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

# Status *KRAS* molekularnym wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu u chorych na raka jelita grubego

*KRAS* status as a molecular predictive factor of benefits from the treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in colorectal cancer

## Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Łacko  
Katedra Onkologii Akademii Medycznej  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Pl. Hirsfelda 12, 53-413 Wrocław  
Tel./faks: +48 (71) 361 91 11  
e-mail: olaacko@wp.pl

## STRESZCZENIE

Przeciwciała monoklonalne hamujące aktywność receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) stanowią nową grupę leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Ponieważ niezależnie od stosowanego preparatu i schematu leczenia ich aktywność w populacji ogólnej jest ograniczona, podstawowy problem stanowi określenie podgrup chorych, którzy mogliby odnieść korzyści z leczenia. Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że stan *KRAS* jest wiarygodnym molekularnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi i wydłużenia przeżycia. Dostępne dane wskazują, że chorych z mutacją *KRAS* nie należy leczyć przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następstwem stosowania tych leków mogą być gorsze wyniki leczenia przy jednoczesnym narażeniu na wystąpienie działań niepożądanych. Ustalenie stanu *KRAS* u chorych na raka jelita grubego powinno poprzedzać decyzję dołączenia do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, czynniki predykcyjne, przeciwciała monoklonalne anti-EGFR, *KRAS*

## ABSTRACT

Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibodies are new class of agents used in the treatment of metastatic colorectal cancer. Since activity of EGFR-inhibitors in general population is limited, regardless of the agent and regimen, the major issue now is to define factors which can be used in selecting patients for such treatment. In recently reported large clinical studies, *KRAS* mutations has been shown to be highly predictive of response and survival benefit from EGFR inhibitors. Available data indicates that patients with mutated *KRAS* are not good candidates for treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies because it is ineffective and expose them to unnecessary toxicities. What is more, some data suggest that adding EGFR inhibitor to chemotherapy in this population can even lead to poorer outcome. As *KRAS* mutational status is a reliable negative predictive biomarker, it must be tested prior to initiating EGFR-targeted therapies.

**Key words:** colorectal cancer, predictive factors, anti-EGFR antibodies, *KRAS*

## Wstęp

Warunkiem powodzenia leczenia ukierunkowanego molekularnie jest zdefiniowanie właściwego „celu molekularnego” i metody jego ustalenia, dobranie odpowiedniego leku aktywnego wobec określonego „celu” oraz wyselekcjonowanie grupy chorych, która odnosi korzyści z leczenia. Niskie odsetki odpowiedzi w populacji ogólnej (niewyselekcjonowanej), przy długotrwałych odpowiedziach obserwowanych u niektórych chorych świadczą o braku wiarygodnych kryteriów predykcyjnych. Ich identyfikacja stanowi rzeczywisty i wciąż nierozwiązany problem terapii biologicznych. Sama obecność „celu molekularnego” nie jest wystarczająca. W rzeczywistości biologia guza nowotworowego okazuje się bardzo złożona, czego przykładem jest receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i wyniki leczenia ukierunkowanego na zahamowanie jego aktywności, zwłaszcza u chorych na raka jelita grubego leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR.

Na podstawie doświadczeń z udziałem innych leków ukierunkowanych molekularnie przede wszystkim podjęto próbę ustalenia, czy ekspresja EGFR lub zmiany w genie (mutacja/amplifikacja/polisomia *EGFR*) mogą stanowić biomarkery odpowiedzi na leczenie preparatami anti-EGFR. O ile w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) częstość odpowiedzi i zakres korzyści z leczenia niskocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozyny (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) koreluje z amplifikacją genu lub obecnością określonych mutacji aktywujących, jednak nie udało się wykazać takiej zależności u chorych na raka jelita grubego. Wyniki badań oceniających związek pomiędzy liczbą kopii genu EGFR w badaniu metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polimerase chain reaction*) a odpowiedzią na leczenie i czasem przeżycia okazały się sprzeczne [1–3]. Ponadto, częstość amplifikacji *EGFR* znacząco różniła się w różnych badaniach (31% vs. 10%), a w niektórych okazała się być bardzo niska.

Ocena ekspresji receptora w badaniu immunohistochemicznym (IHC) jest najprostszą, najtańszą i obciążoną największym błędem metodą, wykorzystywaną standardowo w oznaczaniu na przykład receptora dla estrogenów, progesteronu i receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*): molekularnych wskaźników predykcyjnych dla hormonoterapii i leczenia trastuzumabem. U chorych na raka jelita grubego leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR nie potwierdzono związku ani pomiędzy odsetkiem komórek guza wykazującą ekspresję EGFR, ani nasile-

niem wybarwienia a odpowiedzią i/lub przeżyciem. Ponadto, u około 25% chorych, u których nie stwierdzono ekspresji EGFR metodą IHC, uzyskuje się odpowiedź na leczenie. Istnieje wiele możliwych przyczyn tego zjawiska. Aktywność EGFR zależy nie tylko od jego ekspresji, ale także wielu innych czynników. Wśród nich wymienia się: obecność mutacji receptora, jego pobudzenie drogą mechanizmu autokrynnego (tzw. *autocrine switch*), nadmiar i różnorodność ligandów, heterodimeryzację z innymi receptorami rodziny EGF, takimi jak HER-2, a także mechanizm obniżenia aktywności receptora (tzw. *downregulation*) [4]. Na biologiczne konsekwencje aktywacji EGFR prawdopodobnie wpływają także czynniki pośrednio związane z receptorem, na przykład inne mutacje w guzie. Dodatkowo, przyczyną niepowodzenia oznaczenia ekspresji EGFR w ocenie IHC jest brak standaryzacji metody, różnice ekspresji w obrębie różnych obszarów guzów nowotworowych jelita grubego, a także między zmianą pierwotną i przerzutową (heterogenność) oraz różnice w zdolności wiązania przeciwciał przez receptor.

Podczas badań klinicznych, w których oceniano skuteczność leków antagonizujących EGFR, zaobserwowano większą częstość odpowiedzi oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych, u których wystąpiły nasilone toksyczności skórne. Wysypkę przypominającą trądzik stwierdza się u około 80–90% chorych leczonych panitumumabem i cetuksymabem, rzadziej u leczonych TKI (53–65% i 67–79%, odpowiednio dla gefitynibu i erlotynibu). Istnieje wiele zastrzeżeń dotyczących wartości tego wskaźnika w prognozowaniu korzyści z leczenia. Wątpliwości budzi możliwość obiektywnej oceny zmian skórnych i optymalny czas jej przeprowadzenia. Nieobecność powikłań skórnych nie przesądza o niepowodzeniu leczenia. Około 20–25% chorych bez zmian skórnych lub z wysypką o niewielkim nasileniu (w stopniu 1) odnosi z niego korzyści [3]. Kliniczną wartość tego wskaźnika zmniejsza brak możliwości prognozowania nasilenia powikłań skórnych przed leczeniem. Te zastrzeżenia potwierdzają wyniki badania EVEREST przedstawionego podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2008 r., w którym próbowano przełamać oporność na cetuksymab, zwiększając jego dawkę u chorych bez toksyczności skórnych lub z wysypką o niewielkim nasileniu [5]. Nie stwierdzono korzyści pod względem czasu przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) ani czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) u chorych w grupie, w której podawano wyższe dawki cetuksymabu, uzyskując jedynie poprawę częstości odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w grupie chorych z postacią prawidłową *KRAS* (WT *KRAS*, *wild type KRAS*).

## Stan *KRAS* jako biomarker odpowiedzi i korzyści z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu

Białka rodziny RAS wykazują aktywność GTP-azy i pełnią kluczową funkcję w przekazie sygnału różnych receptorów dla czynników wzrostu, w tym także EGFR. Skutkiem mutacji genu *KRAS* jest zwiększona aktywność białek RAS w komórkach guza i mimo zahamowania aktywacji EGFR poprzez przyłączenie przeciwciała monoklonalnego (np. panitumumabu lub cetuksymabu) dochodzi do przekazu sygnału. Mutacje *KRAS* występują u około 40% chorych na raka jelita grubego i są wskaźnikiem złego rokowania. W licznych badaniach nad identyfikacją czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie anty-EGFR chorych na raka jelita grubego potwierdzono, że mutacje *KRAS* są negatywnym czynnikiem predykcyjnym.

Stan *KRAS* jako wskaźnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie panitumumabem

Panitumumab — w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-EGFR — był oceniany w leczeniu chorych na raka jelita grubego po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem [6]. Panitumumab w monoterapii porównywano z leczeniem wspomagającym. Analizę stanu *KRAS* i jego wpływu na wyniki leczenia przeprowadzono u 427 (92%) chorych. Obecność mutacji genu potwierdzono u 43% badanych [7]. Korzyści z leczenia panitumumabem były ograniczone do grupy chorych z postacią prawidłową *KRAS* (ORR: 17% vs. 0%, PFS: 12,3 vs. 7,3 tygodnia, odpowiednio w grupie chorych leczonych panitumumabem i stosujących leczenie wspomagające). W podgrupie ze zmutowanym *KRAS* nie stwierdzono odpowiedzi obiektywnych, a PFS nie różnił w obu grupach badania (7,4 vs. 7,3 tygodnia, odpowiednio w grupie chorych leczonych panitumumabem i stosujących leczenie wspomagające). Fakt stosowania panitumumabu w monoterapii wyklucza wątpliwości, które mogłyby wynikać z wpływu chemioterapii skojarzonej z lekiem o działaniu biologicznym. W badaniu wykorzystano projekt krzyżowy i większość chorych, u których wystąpiła progresja, podczas leczenia wspomagającego otrzymała następnie panitumumab, stąd wnioski analizy dotyczą wyłącznie wpływu mutacji *KRAS* na PFS i częstość odpowiedzi, nie zaś na OS. Obecnie trwają prospektywne próby oceniające wpływ mutacji *KRAS* na wyniki leczenia panitumumabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią.

Stan *KRAS* jako wskaźnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie cetuksymabem

W latach 2007 i 2008 opublikowano wyniki ośmiu retrospektywnych analiz, które potwierdziły zależność pomiędzy mutacją *KRAS* a odpowiedzią na leczenie i/lub czasem przeżycia chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu leczonych cetuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z cytostatykami [3, 8–14] (tab. 1). Ograniczeniem tych badań jest niewielka liczebność prób oraz stosowanie różnych schematów chemioterapii lub pojedynczych leków w ramach leczenia drugiej, trzeciej lub czwartej linii. Wpływ stanu *KRAS* na wyniki leczenia cetuksymabem potwierdzają dwie duże analizy przeprowadzone w ramach badania klinicznego II fazy z randomizacją [OPUS: oksaliplatyna, 5-fluorouracyl i folinian wapnia (FOLFOX) wraz z cetuksymabem wobec samej chemioterapii] oraz badania III fazy [CRYSTAL: irynotekan, 5-fluorouracyl i folinian wapnia (FOLFIRI) wraz z cetuksymabem wobec samej chemioterapii] [15, 16]. Obie analizy nie były wcześniej planowane. Próbkę guzów pierwotnych udało się uzyskać od znacznego i reprezentatywnego odsetka chorych ( $n = 233/337$  i  $n = 587/1198$ ), odpowiednio w badaniu OPUS i CRYSTAL. W badaniu OPUS dodanie cetuksymabu do chemioterapii zarówno zwiększyło częstość odpowiedzi, jak i wydłużyło medianę PFS u chorych z WT *KRAS* (ORR: 61% vs. 37%, PFS 7,7 vs. 7,2 miesiąca, odpowiednio dla chorych leczonych FOLFOX z cetuksymabem i FOLFOX), natomiast u chorych ze zmutowanym *KRAS* w grupie eksperymentalnej wyniki leczenia okazały się gorsze (ORR: 33% vs. 49%, PFS 5,5 vs. 8,6 miesiąca, odpowiednio dla chorych leczonych FOLFOX z cetuksymabem i FOLFOX) [15]. W retrospektywnej analizie badania CRYSTAL wykazano identyczną zależność, to jest korzyści z leczenia cetuksymabem ograniczone do grupy z WT *KRAS* (ORR: 43,2% vs. 59,3%, PFS 8,7 vs. 9,9 miesiąca, odpowiednio dla chorych leczonych FOLFIRI i FOLFIRI z cetuksymabem) i niższy odsetek odpowiedzi oraz skrócony (statystycznie nieznamiennie) PFS (ORR: 40% vs. 36%, PFS 8,1 vs. 7,6 miesiąca, odpowiednio dla chorych leczonych FOLFIRI i FOLFIRI z cetuksymabem) u chorych z mutacją *KRAS* otrzymujących cetuksymab [16]. W obu próbach widoczny był wyraźny trend w kierunku skrócenia PFS w podgrupie ze zmutowanym *KRAS* u leczonych chemioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem (tab. 1).

Także w cytowanym wcześniej badaniu EVEREST potwierdzono wartość predykcyjną stanu genu *KRAS* [5]. W analizie porównawczej chorych z WT *KRAS* i zmutowaną postacią genu stwierdzono, że chorzy z mutacją nie odnoszą korzyści z leczenia z udziałem cetuksymabu, niezależnie od dawki. Porównywalna częstość powikłań skórnych obserwowana także w innych bada-

**Tabela 1. Badania oceniające wartość predykcyjną stanu *KRAS* u chorych na raka jelita grubego leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR****Table 1. Clinical studies evaluating the predictive value of *KRAS* status in colorectal cancer patients treated with monoclonal anti-EGFR antibodies**

Autor	Leczenie	Liczba chorych (% mutacji)	ORR		Mediana PFS: mutacja vs. WT <i>KRAS</i>	Mediana OS: mutacja vs. WT <i>KRAS</i>
			WT	Mutacja		
Lievre i wsp. [3]	Cetuksymab + CTH	114 (32)	34 (44)	0 (0)	–	6,9 vs. 16,3 miesiąca
Bienvenuti i wsp. [12]	Panitumumab lub cetuksymab lub cetuksymab + CTH	48 (33)	10 (31)	1 (6)	–	–
De Roock i wsp. [8]	Cetuksymab lub cetuksymab + irynotekan	113 (41)	27 (41)	0 (0)	12 vs. 24 tygodnie	27,3 vs. 43 tygodnie
Frattini i wsp. [10]	Cetuksymab + CTH	27 (37)	9 (17)	1 (10)	–	–
Di Fiore i wsp. [9]	Cetuksymab + CTH	59 (27)	12 (28)	0 (0)	3 vs. 5,5 miesiąca	–
Khambata-Ford i wsp. [11]	Cetuksymab	80 (38)	5 (10)	0 (0)	59 vs. 61 dni	–
Amado i wsp. [7]	Panitumumab	208 (40)	21 (17)	0 (0)	7,4 vs. 12,3 tygodnia	–
Van Cutsem i wsp. [16]	Cetuksymab + CTH	192 (36)	104(59)	37(36)	7,6 vs. 9,9 miesiąca	–
Bokemeyer i wsp. [15]	Cetuksymab + CTH	337 (42)	37 (61)	17 (33)	5,5 vs. 7,7 miesiąca	–
Karapetis i wsp. [14]	Cetuksymab	394 (42)	22(13)	2 (1)	1,9 vs. 3,7 miesiąca	4,8 vs. 9,5 miesiąca

ORR (overall response rate) — częstość odpowiedzi; (OS, overall survival) — ogólny czas przeżycia; (PFS, progression free survival) — czas przeżycia wolny od progresji; WT *KRAS* (wild type *KRAS*) — prawidłowa postać *KRAS*; CTH (chemotherapy) — chemioterapia

niach wskazuje na to, że *KRAS* jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie.

Ostatnio przedstawiono wyniki kolejnej, dotychczas największej, analizy dotyczącej wpływu mutacji genu *KRAS* na wyniki monoterapii cetuksymabem w porównaniu z leczeniem wspomagającym u chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu [14]. Ocenę stanu *KRAS* przeprowadzono na próbkach tkanki guza pochodzących od 394 spośród 572 chorych (68,9%). Przynajmniej jedną mutację genu *KRAS* w eksonie 2 stwierdzono w 42,3% guzów. W tej grupie chorych wyniki leczenia w obu grupach badania były porównywalne. Natomiast w grupie bez mutacji genu *KRAS* stwierdzono korzyści z leczenia cetuksymabem w postaci wydłużenia OS [mediana OS: 9,5 vs. 4,8 miesiąca; współczynnik hazardu dla zgonu: 0,55; 95% przedział ufności (CI, confidence interval):

0,41–0,74;  $p < 0,001$  oraz PFS (mediana PFS: 3,7 vs. 1,9 miesiąca; współczynnik hazardu dla progresji lub zgonu: 0,40; 95% CI: 0,30–0,54;  $p < 0,001$ )] (tab. 1).

Wartość stanu *KRAS* w prognozowaniu korzyści z leczenia bewacyzumabem

Ponieważ szlak przekazu sygnału RAS/RAF/MEK/ERK zwiększa ekspresję VEGF i tłumi hamowanie angiogenezy, w kilku doświadczeniach przedklinicznych pojawiły się sugestie, że mutacja *KRAS* może wpływać na skuteczność terapii antyangiogennych [17–19]. Tej hipotezy nie potwierdzono w retrospektywnych analizach przeprowadzonych w grupie chorych na raka jelita grubego leczonych bewacyzumabem w badaniu III fazy [AVL-2107: bewacyzumab z chemioterapią z iry-



notekanem, 5-fluorouracylem i folinian wapnia (IFL) w porównaniu z samą chemioterapią] [20, 21]. Próbkę guza do oceny stanu genu *KRAS* udało się uzyskać od 280 chorych. Nie stwierdzono wpływu mutacji na częstość odpowiedzi obiektywnych (zmutowany *KRAS*: ORR — 41,2% vs. 43,2%, odpowiednio u chorych leczonych IFL i IFL z bewacyzumabem), natomiast wśród chorych z WT *KRAS* odsetek odpowiedzi był niemal 2-krotnie wyższy w grupie leczonej bewacyzumabem (60% vs. 37,3%). Analiza parametrów przeżycia wykazała, że w grupie chorych ze zmutowanym genem zarówno PFS, jak i OS są znacząco dłuższe u chorych w grupie, w której stosowano leczenie eksperymentalne (PFS: 9,3 vs. 5,5 miesiąca, OS: 19,8 vs. 13,5 miesiąca). Mimo faktu, że wyniki leczenia chorych z mutacją *KRAS* w porównaniu z WT *KRAS* są gorsze niezależnie od rodzaju otrzymanego leczenia, wyniki analizy nie wskazują na negatywny wpływ predykcyjny stanu *KRAS* dla korzyści z leczenia bewacyzumabem. Wartość badania ogranicza jego retrospektywny charakter, niewielka grupa chorych, u których uzyskano tkankowy materiał (230 spośród 812) oraz różnice w charakterystyce subpopulacji (kobiety vs. mężczyźni, umiejscowienie w odbyticy vs. okrężnicy, średnia wartość aktywności zasadowej fosfatazy). Gdyby udało się potwierdzić te wyniki w badaniu prospektywnym, wówczas bewacyzumab może być wartościową opcją leczenia u chorych z mutacją *KRAS*.

## Mutacje *KRAS* w innych nowotworach

W związku z przekonującymi dowodami wskazującymi na wartość predykcyjną stanu *KRAS* w leczeniu chorych na raka jelita grubego przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, istotne jest określenie wspomnianych zależności w przypadku innych nowotworów oraz w odniesieniu do leków o innym mechanizmie działania na EGFR.

Mutacje *KRAS* w nowotworach płuca są rzadkie i stwierdzane głównie w rakach gruczołowych u palaczy tytoniu. Ich obecność stanowi czynnik złego rokowania i jest negatywnym markerem predykcyjnym odpowiedzi na TKI (erlotynib, gefitynib), co potwierdzają analizy molekularnych czynników predykcyjnych przeprowadzone wśród chorych leczonych w ramach dużych badań klinicznych [22–26]. W badaniu TRIBUTE stwierdzono skrócenie czasu przeżycia chorych z mutacją *KRAS* leczonych erlotynibem w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie chemioterapię. W niedawno opublikowanej analizie biomarkerów odpowiedzi na erlotynib w badaniu BR.21 mutacje *KRAS* stwierdzono u 15% chorych, które — podobnie jak w innych analizach — znacząco częściej występowały u chorych na raka

gruczołowego [26]. Częstość odpowiedzi na leczenie erlotynibem wynosiła 10% u chorych z WT *KRAS* i zaledwie 5% (1 chory) w grupie ze zmutowanym genem ( $p = 0,69$ ). We wcześniejszych badaniach sugerowano, że mutacja *KRAS* wyklucza mutację EGFR. W kolejnych analizach okazało się, że u części chorych możliwe jest współistnienie obu anomalii genetycznych. W badaniu BR.21 obie mutacje stwierdzono u 3 osób. Interesujące, że u jedynego chorego z mutacją *KRAS*, u którego uzyskano odpowiedź na leczenie, występowała amplifikacja EGFR, a nie mutacja genu. Uwzględniając dowody z innych badań, można z dużym prawdopodobieństwem prognozować brak korzyści z leczenia TKI u chorych na NDRP z mutacją *KRAS*, chyba że współistnieje z amplifikacją EGFR. Jednak w związku z niewielką częstością występowania zmutowanego *KRAS* w nowotworach płuca jego wartość kliniczna jest ograniczona. W ramach badania FLEX oceniającego wpływ uzupełniającego leczenia cetuksymabem chorych na NDRP prowadzone są badania wskaźników molekularnych. Ich wyników jeszcze nie opublikowano.

W płaskonabłonkowych nowotworach regionu głowy i szyi częstość mutacji *KRAS* jest jeszcze niższa i wynosi około 5%. Stąd ten wskaźnik nie może być uwzględniany w zdefiniowaniu grupy odnoszącej największe korzyści z leczenia cetuksymabem.

W nowotworach trzustki częstość mutacji *KRAS* jest znaczna (około 60%), co może tłumaczyć niewielką skuteczność leków anti-EGFR [27–28]. Wyniki przedstawionych badań wskazują na potrzebę przeprowadzenia retrospektywnych analiz guzów chorych leczonych w ramach badań klinicznych. Obecnie wydaje się, że i w tym nowotworze celowe jest oznaczenie stanu genu *KRAS* przed rozpoczęciem leczenia erlotynibem, a w przypadku potwierdzenia mutacji rozważa w podejmowaniu próby leczenia tym preparatem.

## Podsumowanie

Wyniki wymienionych badań klinicznych III fazy doprowadziły do zarejestrowania przez Europejską Agencję Leków oraz Amerykańską Agencję Żywności i Leków panitumumabu oraz cetuksymabu w leczeniu chorych na rozlanego raka jelita grubego pod warunkiem potwierdzenia WT *KRAS*.

Dostępne dane wskazują, że chorych z mutacją *KRAS* nie powinno się leczyć przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następstwem dodania cetuksymabu mogą być gorsze wyniki leczenia przy jednoczesnym narażeniu na wystąpienie działań niepożądanych. Stąd ustalenie stanu *KRAS* u chorych na raka jelita grubego powinno poprzedzać decyzję dołączenia do leczenia prze-

ciwciał monoklonalnych, nawet kosztem opóźnienia leczenia, co podkreślają także obecnie aktualizowane wytyczne Polskiej Unii Onkologii.

Sama mutacja *KRAS* ma jednak ograniczoną wartość predykcyjną. Stanowi negatywny marker odpowiedzi na leczenie inhibitorami EGFR i jedynie jako taki ma znaczną czułość. Nadal w grupie chorych z postacią prawidłową genu tylko u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych uzyskuje się odpowiedź na leczenie panitumumabem w monoterapii [7] (17% vs. 0% odpowiednio: u chorych z WT *KRAS* i w populacji ogólnej). Być może odsetek odpowiedzi uzależniony jest od faktu, że lek ten stosuje się w III rzucie leczenia. W przypadku cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią z irynotekanem lub oksaliplatyną [15, 16] odsetek ten jest nieco wyższy (59% i 61% vs. 43% i 33% odpowiednio: u chorych z WT *KRAS* i w populacji ogólnej), ale dotyczy to chorych leczonych w I rzucie. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że oporność/wrażliwość na leczenie zależy od różnych mechanizmów. Wyniki wymienionych badań klinicznych III fazy doprowadziły do zarejestrowania przez Europejską Agencję Leków oraz Amerykańską Agencję Żywności i Leków panitumumabu w leczeniu chorych na rozlanego raka jelita grubego pod warunkiem potwierdzenia WT *KRAS* oraz wtórnej zmiany zarejestrowanego wskazania cetuksymabu. Wśród innych wskaźników molekularnych o potencjalnej wartości predykcyjnej duże zainteresowanie budzi stan *BRAF*. W ostatnio opublikowanym badaniu przeprowadzonym wśród 113 chorych na raka jelita grubego leczonych panitumumabem lub cetuksymabem (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) mutację *BRAF* stwierdzono u 11 spośród 79 chorych z WT *KRAS* [29]. W grupie pacjentów z mutacją *BRAF* u żadnego chorego nie uzyskano odpowiedzi na leczenie anty-EGFR, a wśród chorych, u których uzyskano odpowiedź, nie stwierdzono mutacji *BRAF*. Podejmowano także próby ustalenia zgodności między obecnością mutacji *KRAS* w guzie pierwotnym a przerzutami. Ich wyniki są sprzeczne, a dotychczas opublikowane dane dotyczą niewielkich grup chorych [30]. Precyzyjne zdefiniowanie grup pacjentów, którzy mogą odnosić korzyści z zastosowania terapii biologicznych, prawdopodobnie wymaga oznaczenia kilku wskaźników molekularnych. Ich ustalenie jest priorytetem dla badań klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Moroni M., Veronese S., Benvenuti S. i wsp. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: A cohort study. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 279–286.
2. Lenz H.J., Van Cutsem E., Khambata-Ford S. i wsp. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4914–4921.
3. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. i wsp. *KRAS* Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374–379.
4. Arteaga J.C. Epidermal Growth Factor Receptor Dependence in Human Tumors: More Than Just Expression? *The Oncologist* 2002; 7 (supl. 4): 31–39.
5. Tejpar S., Peeters M., Humblet J. i wsp. Relationship of efficacy with *KRAS* status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 178s (abstr 4001).
6. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–1664.
7. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
8. De Roock W., Piessevaux H., De Schutter J. i wsp. *KRAS* wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 508–515.
9. Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. i wsp. Clinical relevance of *KRAS* mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 1166–1169.
10. Frattini M., Saletti P., Romagnani E. i wsp. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1139–1145.
11. Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J. i wsp. Expression of epiregulin and amphiregulin and *K-ras* mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3230–3237.
12. Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D. i wsp. *KRAS* mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 3992–3995.
13. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. i wsp. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007; 67: 2643–2648.
14. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. i wsp. *K-ras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
15. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. i wsp. *KRAS* status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 178 (abstr. 4000).
16. Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. i wsp. *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 5s (abstr. 2).
17. Cin L., Tam A., Pomerantz J. i wsp. Essential role of oncogenic Ras in tumor maintenance. *Nature* 1999; 400: 468–472.
18. Rak J., Mitsuhashi Y., Sheehan C., Tamir A. i wsp. Oncogenes and tumor angiogenesis: differential modes of vascular endothelial growth factor up-regulation in ras-transformed epithelial cells and fibroblasts. *Cancer Res.* 2000; 60: 490–498.
19. Watnick R.S., Cheng Y.N., Ranagarajan A. i wsp. Ras modulates Myc activity to repress thrombospondin-1 expression and increase tumor angiogenesis. *Cancer Cell.* 2003; 3: 219–231.
20. Ince W.L., Jubb A.M., Holden S.N. i wsp. Association of *k-ras*, *b-raf*, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 13: 981–989.
21. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. i wsp. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of *K-ras* mutation status. *World Congress on GI Cancer*, czerwiec 2008: Plakat 35.
22. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. i wsp. *KRAS* mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS. Med.* 2005; 2: e17.
23. Massarelli E., Varella-Garcia M., Tang X. i wsp. *KRAS* mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2890–2896.

24. Miller V.A., Zakowski M., Riely G.J. i wsp. EGFR mutation and copy number, EGFR protein expression and *KRAS* mutation as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC): Results of a prospective phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 364 (abstr. 7003).
25. Eberhard D.A., Johnson B.E., Amler L.C. i wsp. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in *KRAS* are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5900.
26. Zhu C.Q., da Cunha Santos G., Ding K. i wsp. Role of *KRAS* and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4268–4275.
27. Philip P.A., Benedetti J., Fenoglio-Preiser C. i wsp. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 199 (abstr. LBA4509).
28. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960–1966.
29. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. i wsp. Wild-Type *BRAF* is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 26: opublikowano w wersji internetowej 10 listopada 2008.
30. Artale S., Sartore-Bianchi A., Veronese S.M. i wsp. Mutations of *KRAS* and *BRAF* in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 26: 4217–4218.